

## VIII 천식 환자는 ICS를 끊으면 안 된다 - Pro

이창훈

서울대학교병원 내과

During decades, inhaled corticosteroid (ICS) has been the principal controller treatment for patients with asthma. However, many asthma patients do not keep using ICS regularly since symptoms improve, and there are concerns about the adverse effects of long-term use of ICS. This article is aimed to elucidate if stopping ICS is possible without poorer treatment outcome. To date, there are actually no studies showing that treatment results do not deteriorate when ICS is stopped. In addition, it was also found that the administration of ICS with formoterol, a rapid-onset beta-agonist as needed, was not sufficient in terms of 'control', which is the most important treatment target for asthma. The adverse effects of ICS, including pneumonia, tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial diseases, may be not worrisome, while ICS is also superior in terms of death, which may reflect both treatment effects and adverse effects. In conclusion, stopping ICS in asthma patients is contrary to scientific evidences.

Key Words: Inhaled corticosteroid (ICS), Asthma, Control, As-needed, Adverse effects, Mortality

Corresponding author: Chang-Hoon Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, 101, Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea

Tel: +82-2-2072-2228, Fax: +82-2-762-9662, E-mail: kauri670@empal.com

### 0. 들어가기 전

이 글은 Pro-Con debate 중 Pro의 입장에서 기술된 글임을 다시 밝힌다.

### 1. 서론

‘끊다’의 사전적 의미는 ‘하던 일을 하지 않거나 멈추게 하다’이다. 이 글에서는 우선 ICS를 쓰던 천식 환자가 ICS를 중단할 경우에 중단하지 않은 경우보다 치료 성적이 좋지 않음을 밝히고자 한다. 그 다음에는 완전히 끊었다고는 할 수 없으나 계속적으로 쓰지는 않고 필요한 경우(as-neede)에만 ICS를 투여하는 치료법 역시 ICS를 중단하지 않는 경우보다 치료 성적이 좋지 않음을 보여주하고자 한다. 그리고 ICS로 인해 발생할 수 있는 부작용이 효과를 넘어설 정도가 아님도 설명할 것이고 치료의 최종 목표라 할 수 있는 사망 감소에 있어서 ICS는 유익하며 ICS를 중단할 경우 사망 위험이 증가한다는 연구 결과를 소개하려 한다.

## 2. 천식 환자에서 ICS를 쓰다가 중단하면, ICS를 계속 투여한 경우와 비교해서 치료 성적이 나쁘다.

### 1) ICS를 끊었을 때

Haahtela 등이 1994년 N Engl J Med에 발표한 임상시험은 처음 천식으로 진단된 경증 천식 환자에게 2년 동안 budesonide 600  $\mu$ g bid로 투여하고 나서 무작위 배정을 통해 한 군(n=19)은 budesonide 200  $\mu$ g bid (ICS 계속군)로, 다른 한 군(n=18)은 위약(ICS 중단군)을 1년 동안 추가로 투약한 연구이다. 연구결과 ICS 계속군은 ICS 중단군에 비해 FEV1, PC15값에서 유의미한 우위를 보여주었다<sup>1</sup>. Papi 등이 2007년 N Engl J Med에 발표한 BEST 연구는 4주 동안의 run-in 기간에 beclomethasone dipropionate (BDP) 500  $\mu$ g bid를 투여하여 조절상태가 유지된 경증 천식 환자를 4군으로 무작위 배정하여 6개월 morning PEF를 primary outcome으로서 비교한 임상시험이다. 이 연구에서 BDP 250  $\mu$ g bid와 as-needed albuterol을 투여한 군(ICS 계속군)은 BDP 대신 위약을 투여하면서 as-needed albuterol을 투여한 군(ICS 중단군)과 비교하여 morning PEF가 11.96 L/min (95% CI, 2.96~20.97) 더 높았다. 또한 ICS 계속군은 ICS 중단군과 비교하여 첫번째 급성악화까지 시간이 유의하게 길었다( $p < 0.01$ )<sup>2</sup>. Lazarus 등이 2001년 JAMA에 발표한 SOCS 연구는 6주 run-in 기간 triamcinolone acetate 400  $\mu$ g bid로 잘 조절되던 경증 천식 환자들 164명을 세 군으로 무작위 배정하여 16주 동안 관찰하여 폐기능 등 여러 치료성적을 비교한 임상시험이다. 이 연구에서 triamcinolone acetate 400  $\mu$ g bid를 유지한 군(ICS 계속군)은 triamcinolone을 끊은 위약군(ICS 중단군)과 비교하여 치료 실패( $p < 0.001$ ), 급성 악화( $p < 0.003$ )의 위험이 유의하게 낮았다<sup>3</sup>.

### 2) ICS를 끊고 대신 다른 약제를 투여했을 때

American Lung Association Asthma Clinical Research Centers에서 2007년 N Engl J Med에 발표한 연구는 fluticasone propionate 100  $\mu$ g bid로 잘 조절되던 천식 환자 500명을 세 군으로 무작위 배정하여 16주 뒤 치료 실패까지 시간을 비교한 임상시험이다. 이 연구에서 fluticasone propionate 100  $\mu$ g bid를 계속 투여한 군(ICS 계속군)에 비해 fluticasone propionate를 끊고 leukotriene receptor antagonist인 montelukast 5~10 mg qd로 변경한 군(ICS 중단군)은 치료 실패 위험이 60% 높았다(HR, 1.6; 95% CI, 1.1~2.6)<sup>4</sup>. 상술한 SOCS 연구에서도 triamcinolone acetate 400  $\mu$ g bid를 유지한 군(ICS 계속군)은 triamcinolone을 끊고 지속형 베타2 수용체 자극제인 salmeterol을 투여한 군(ICS 중단군)에 비해 치료 실패( $p=0.004$ ), 급성 악화( $p=0.04$ )의 위험이 유의하게 낮았다<sup>5</sup>.

### 3) 체계적 문헌고찰 및 메타분석

Rank 등이 2013년 J Allergy Clin Immunol에 발표한 체계적 문헌고찰 및 메타분석에서도 ICS 중단군은 ICS 계속군에 비하여 급성악화, 폐기능, PEF, 증상 지표 모두 유의하게 나쁜 성적을 보여주었다<sup>5</sup>.

### 4) 최신 연구 결과

SYGMA-1 연구는 GINA step 2에 해당하는 천식환자 3,840명을 3군으로 무작위 배정하여 52주 동안 치료하고 천식 조절을 primary outcome으로서 비교한 임상시험이다. 이 연구에서도 budesonide 200  $\mu$ g bid로 투여한 군이 terbutaline을 as-needed로 투여한 군에 비해 유의하게 천식이 조절된 주(week)의 비율이 더 높았다(47.7% vs 33.4%)<sup>6</sup>.

## 3. 천식 환자에서 ICS maintenance 대신 as-needed로 쓰면 치료 성적이 더 나쁘다.

Boushey 등이 2005년 N Engl J Med에 발표한 IMPACT 연구는 225명의 경증 지속형 천식(mild persistent asthma) 환자를 run-in 기간 동안 우선 5일간 budesonide 800  $\mu$ g bid, zafirlukast 20 mg bid, prednisolone

0.5 mg/kg 및 as-needed albuterol을 투여하게 하여 최대한 안정상태로 유지한 뒤 3군으로 무작위 배정하여 1년 뒤 primary outcome으로서 morning PEF 변화를 비교한 임상시험이다. 이 연구에서 budesonide 200  $\mu$ g bid군(ICS 유지군)에 비해 as-needed로 5일동안 budesonide 800  $\mu$ g와 prednisolone 0.5 mg/kg를 투여한 군(as-needed ICS군)은 비록 primary outcome은 유의한 차이가 없었으나 FEV<sub>1</sub>, FeNO, asthma control score, 증상 없는 날 모두 유의하게 나쁜 치료 성적을 보여주었다<sup>7</sup>. SYGMA-1 연구에서도 budesonide 200  $\mu$ g bid군(ICS 유지군)은 as-needed budesonide + formoterol 6  $\mu$ g 투여군(as-needed ICS군)과 비교하여 유의하게 primary outcome인 천식이 조절된 주가 더 많았다(47.7% vs 37.5%; OR, 0.65; 95% CI, 0.55~0.77)<sup>6</sup>. Bateman 등이 2018년 N Engl J Med에 보고한 SYGMA-2 연구는 GINA step 2에 해당하는 4,176명의 환자를 budesonide 200  $\mu$ g bid군(ICS 유지군)과 as-needed budesonide + formoterol 6  $\mu$ g 투여군(as-needed ICS군)으로 무작위 배정하여 52주 동안 중증 급성악화를 primary outcome으로서 비열등성으로 비교한 임상시험이다. 이 연구에서 as-needed ICS군은 primary outcome의 비열등성은 만족하였다. 하지만 폐기능이 32.6 mL (95% CI, 11.4~53.7) 더 낮았고 천식조절점수인 ACQ-5도 유의하게 낮았다<sup>8</sup>. 특히 as needed군이 ‘쓰다가 끊은 경우’에 해당하는 step 2 subgroup에서 ACQ-5의 차이는 보다 크게 벌어지는 것을 확인할 수 있었다(0.156; 95% CI, 0.101~0.211). 0.156의 차이는 이 연구의 대상환자들의 baseline ACQ값이 평균 1.41에 불과하다<sup>9</sup>는 점을 감안하면 작지 않은 차이라고 필자는 생각한다. Loymans 등이 Thorax에 2016년 발표한 611명을 대상으로 한 pragmatic trial은 ACQ-5가 0.5점 상승할 경우 급성악화의 위험이 50% 이상 높아질 수 있음을 보고한 바도 참고할 수 있을 것이다<sup>10</sup>. Beasley 등이 2019년 N Engl J Med에 발표한 Novel START 연구는 속효성 베타촉진제를 하루 2회 이하, 1개월 2회 이상으로 쓰는 경증 천식 환자 675명(평균 ACQ 1.1점)을 3군으로 무작위 배정하여 52주 동안 급성악화를 primary outcome으로 비교한 임상시험이다. 이 연구에서 budesonide 200  $\mu$ g bid군(ICS 유지군)과 as-needed budesonide + formoterol 6  $\mu$ g 투여군(as-needed ICS군)은 primary outcome은 유의한 차이가 없었으나 ACQ-5는 0.19점으로 ICS 유지군에서 더 좋았다<sup>11</sup>. 천식 환자에서 가장 중요한 치료성적 지표는 천식 조절이라는 것을 독자들은 잘 알고 있을 것이며 이런 점에서 as-needed ICS군은 ICS 유지군보다 inferior하다 정리할 수 있겠다.

#### 4. 천식 환자에서 ICS로 인한 부작용의 임상적 의미는 크지 않거나 아직 뚜렷하지 않다.

지난 10여 년 동안 ICS로 인한 부작용에서 가장 관심사는 폐렴 위험 증가일 것이다. ICS가 폐렴의 위험을 높인다는 것은 COPD 환자에서는 상당히 일관적으로 알려져 왔다<sup>12-14</sup>. 그러나 천식에서는 그렇지 않다. Bansal 등이 2015년 Acta Med Acad에 발표한 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 보면 관찰 연구들을 분석했을 때는 천식 환자에서도 ICS가 폐렴 위험을 높이는 쪽으로 나타났으나 여러 상황이 잘 통제된 무작위 임상시험들만을 분석하였을 때는 거꾸로 ICS군에서 폐렴이 유의하게 적게 생긴 것으로 나타났다(risk ratio, 0.74; 95% CI, 0.57~0.95)<sup>15</sup>. ICS는 결핵 발병 위험도 높이는 것으로 알려져 있고 천식에서도 마찬가지인 것은 맞다. 그러나 NNH (number needed to harm)를 추정해보면 400 정도로 상당히 높다<sup>16</sup>. COPD 환자들을 대상으로 ICS 치료가 결핵 발병의 위험을 높인다고 Kim 등이 보고한 연구 결과에서도 10년 이상 추적관찰 기간 동안 단 3% 정도에서만 결핵이 발생한 것으로 나타나<sup>17</sup> 절대적인 위험은 높다고 할 수가 없다고 봐야 할 것이다. ICS가 비결핵항산균 폐질환 위험을 높인다는 보고도 많이 있으나, 잘 살펴보면 NNH가 상당히 높음을 볼 수 있고 대부분 nested case-control study이기 때문에 ICS를 써서 비결핵항산균 폐질환이 증가한 것인지, 비결핵항산균 폐질환이 동반 되어 상태가 더 나빠졌기 때문에 ICS까지 쓰게 된 것인지는 판단하기 어렵다. 이 중 후자일 가능성이 상당히 높다고 판단되는데 Liu 등의 연구를 살펴보면 비결핵항산균 폐질환에서 ICS도 더 많이 투약된 것이 사실이지만 short-acting beta-agonist, long-acting beta-agonist, anti-cholinergics, leukotriene receptor antagonist, oral steroid 모두 다 비결핵항산균 폐질환에서 훨씬 높은 분율로 더 많이 투여되었음을 확인할 수 있다<sup>18</sup>. 폐렴 및 결핵과 같은 급성 및 아급성 경과가 아닌 훨씬 만성적인 경과를 밟는 비결핵항산균 폐질환은 이런 연구설계

로서는 protopathic bias를 피하기가 어렵다<sup>19</sup>. 그 밖에 ICS가 골밀도를 감소시키고 골절 위험을 증가시키며<sup>20</sup> 당뇨병<sup>21</sup>, 임신성 당뇨병, 임신성 고혈압<sup>22</sup> 위험을 높인다는 우려도 있으나 모두 그렇지 않다는 결과도 많아 아직 입증된 수준이 아니거나 크게 우려할 상황이 아닌 상태이다. ICS가 어린이에서 성장속도를 늦춘다는 보고도 있으나 역시 논란도 있으며<sup>23,24</sup> 내과 의사들이 관심을 가지고 있는 대상인 어른에서 문제 또한 아니다.

## 5. 천식 환자에서 ICS는 사망 위험을 낮추어준다.

어떤 질병이 있는 환자에서 약제 치료는 치료 성적을 향상시켜주는 이득이 있는 반면 부작용이라는 손해도 존재하게 된다. 그렇다면 이 두가지 측면이 모두 반영된 궁극적인 치료목표라 할 수 있는 사망은 어떻게? Sin과 Tu는 2001년 6,254명의 입원한 천식환자를 분석하여 ICS 치료가 재입원 및 사망 위험을 유의하게 감소시켰음을 보여준 바 있다<sup>25</sup>. Suissa 등이 2000년 N Engl J Med에 보고한 30,569명의 천식 환자들을 대상으로 한 연구에서도 ICS 치료는 사망 위험을 유의하게 낮추는 효과가 있었다. 반면 ICS를 중단할 경우 사망 위험은 유의하게 증가하였다<sup>26</sup>.

## 6. 결론

현재까지 ICS를 쓰다가 ‘끊’을 경우 치료 성적이 나빠지지 않는다는 연구결과는 사실상 없다. 이로써 주제에 대한 결론은 쉽게 도출된다. 좀 더 주제를 넓혀 보더라도 ICS를 지속적으로 투여하는 것에 비해 필요할 경우만 속효성 베타2-agonist인 formoterol과 같이 투여하는 것 역시 천식의 가장 중요한 치료목표인 ‘조절’의 측면에서 못하다는 것도 확인 가능하였다. ICS의 여러 부작용들은 우려하는 것보다 임상적인 의미가 떨어지거나 떨어질 수 있는 반면 치료효과와 부작용을 모두 반영했다 할 수 있는 사망의 측면은 역시 ICS가 더 우월함을 보여주고 있다. 결론적으로 천식 환자에서 ICS를 끊는 것은 과학적인 근거에 반하는 일이다.

## References

1. Haahtela T, Järvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K, et al. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 1994;331:700-5.
2. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, Paggiaro P, Olivieri D, Pozzi E, et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med* 2007;356:2040-52.
3. Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, Chinchilli VM, Lemanske RF Jr, Sorkness CA, et al. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2583-93.
4. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers, Peters SP, Anthonisen N, Castro M, Holbrook JT, Irvin CG, et al. Randomized comparison of strategies for reducing treatment in mild persistent asthma. *N Engl J Med* 2007;356:2027-39.
5. Rank MA, Hagan JB, Park MA, Podjasek JC, Samant SA, Volcheck GW, et al. The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:724-9.
6. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1865-76.
7. Boushey HA, Sorkness CA, King TS, Sullivan SD, Fahy JV, Lazarus SC, et al. Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma. *N Engl J Med* 2005;352:1519-28.
8. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1877-87.

9. Bateman E, O'Byrne PM, FitzGerald JM, Barnes PJ, Zhong N, Alagappan V, et al. Influence of prior treatment upon the efficacy of as-needed budesonide/formoterol in Mild asthma in the SYGMA 1 and 2 studies. *Am Thorac Soc* 2019.
10. Loymans RJ, Honkoop PJ, Termeer EH, Snoeck-Stroband JB, Assendelft WJ, Schermer TR, et al. Identifying patients at risk for severe exacerbations of asthma: development and external validation of a multivariable prediction model. *Thorax* 2016;71:838-46.
11. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, Braithwaite I, Ebmeier S, Hancox RJ, et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med* 2019;380:2020-30.
12. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
13. Lee CH, Jang EJ, Hyun MK, Lee NR, Kim K, Yim JJ. Risk of hospital admission or emergency room visit for pneumonia in patients using respiratory inhalers: a case-crossover study. *Respirology* 2013;18:1116-27.
14. Lee HW, Park J, Jo J, Jang EJ, Lee CH. Comparisons of exacerbations and mortality among regular inhaled therapies for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and Bayesian network meta-analysis. *PLoS Med* 2019;16:e1002958.
15. Bansal V, Mangi MA, Johnson MM, Festic E. Inhaled corticosteroids and incident pneumonia in patients with asthma: Systematic review and meta-analysis. *Acta Med Acad* 2015;44:135-58.
16. Lee CH, Kim K, Hyun MK, Jang EJ, Lee NR, Yim JJ. Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis. *Thorax* 2013;68:1105-13.
17. Kim JH, Park JS, Kim KH, Jeong HC, Kim EK, Lee JH. Inhaled corticosteroid is associated with an increased risk of TB in patients with COPD. *Chest* 2013;143:1018-24.
18. Liu VX, Winthrop KL, Lu Y, Sharifi H, Nasiri HU, Ruoss SJ. Association between inhaled corticosteroid use and pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15:1169-76.
19. Horwitz RI, Feinstein AR. The problem of "protopathic bias" in case-control studies. *Am J Med* 1980;68:255-8.
20. Loke YK, Gilbert D, Thavarajah M, Blanco P, Wilson AM. Bone mineral density and fracture risk with long-term use of inhaled corticosteroids in patients with asthma: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2015;5:e008554.
21. O'Byrne PM, Rennard S, Gerstein H, Radner F, Peterson S, Lindberg B, et al. Risk of new onset diabetes mellitus in patients with asthma or COPD taking inhaled corticosteroids. *Respir Med* 2012;106:1487-93.
22. Lee CH, Kim J, Jang EJ, Lee JH, Kim YJ, Choi S, et al. Inhaled corticosteroids use is not associated with an increased risk of pregnancy-induced hypertension and gestational diabetes mellitus: two nested case-control studies. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3627.
23. Brand PL. Inhaled corticosteroids reduce growth. Or do they? *Eur Respir J* 2001;17:287-94.
24. Loke YK, Blanco P, Thavarajah M, Wilson AM. Impact of inhaled corticosteroids on growth in children with asthma: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0133428.
25. Sin DD, Tu JV. Inhaled corticosteroid therapy reduces the risk of rehospitalization and all-cause mortality in elderly asthmatics. *Eur Respir J* 2001;17:380-5.
26. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000;343:332-6.